



NEOLEFRIN[®]

**(paracetamol + cloridrato de
fenilefrina/paracetamol + maleato de
carbinoxamina)**

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Comprimido

400mg + 20mg (amarelo)/400mg + 4mg (alaranjado)

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Neolefrin®

paracetamol + cloridrato de fenilefrina/paracetamol + maleato de carbinoxamina

APRESENTAÇÕES

Comprimido.

Embalagem contendo 10 comprimidos amarelos e 10 comprimidos alaranjados.

Embalagem contendo 100 comprimidos amarelos e 100 comprimidos alaranjados.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido amarelo contém:

paracetamol DC 90 (equivalente à 400mg de paracetamol).....	444,4mg
cloridrato de fenilefrina.....	20mg
excipientes q.s.p.....	1 comprimido
(dióxido de silício, amarelo de quinolina laca de alumínio, celulose microcristalina, amido, ácido esteárico, povidona e crospovidona).	

Cada comprimido alaranjado contém:

paracetamol DC 90 (equivalente à 400mg de paracetamol).....	444,4mg
maleato de carbinoxamina.....	4mg
excipientes q.s.p.....	1 comprimido
(dióxido de silício, amarelo crepúsculo laca de alumínio, celulose microcristalina, amido, ácido esteárico, povidona e crospovidona).	

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento dos sintomas de gripes¹ e resfriados². Analgésico e antitérmico. É indicado ainda nos processos que envolvem as vias aéreas superiores, como descongestionante nasal.

1 - CID: J11 - Influenza [gripe] devido ao vírus não identificado

2 - CID: J00 - Nasofaringite aguda [resfriado comum]

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo realizado com a combinação de paracetamol, maleato de carbinoxamina e cloridrato de fenilefrina, que comparou a eficácia com outras duas formas de associação contendo dipirona sódica, cafeína e maleato de clorfeniramina avaliou 178 pacientes com idade entre 18 e 65 anos, que apresentavam sinais e sintomas de gripes e resfriados. A avaliação de eficácia foi realizada através de questionário direcionado aos pacientes de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA) e através de avaliação clínica realizada pelo médico. Ficou demonstrado que paracetamol, cloridrato de fenilefrina, maleato de carbinoxamina é eficaz no tratamento sintomático de gripes e resfriados, apresentando equivalência terapêutica e tolerância semelhantes às formas avaliadas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

As bases farmacológicas do Neolefrin[®] estão apoiadas nos efeitos terapêuticos globais de suas substâncias, cada uma delas destinada ao específico controle dos sintomas observados nos processos congestivos das vias aéreas superiores, resultando em alívio imediato para o paciente. Em sua formulação encontramos: paracetamol - analgésico e antitérmico, cloridrato de fenilefrina – vasoconstritor, que alivia a congestão nasal, e maleato de carbinoxamina - anti-histamínico.

O mecanismo de ação do paracetamol na analgesia não está completamente estabelecido, podendo exercer sua ação inibindo a síntese de prostaglandinas no Sistema Nervoso Central e bloqueando a geração de impulso doloroso a nível periférico. A ação periférica pode também ocorrer devido à inibição da síntese de prostaglandinas ou à inibição da síntese ou da ação de outras substâncias que sensibilizam receptores devido a estímulos mecânicos ou químicos. A ação antipirética do paracetamol está baseada em sua atuação no centro hipotalâmico (centro de regulação da temperatura corporal), produzindo vasodilatação periférica, aumentando o fluxo sanguíneo direto na pele, causando transpiração e consequente diminuição da temperatura. Esta ação central provavelmente envolve inibição da síntese da prostaglandina no hipotálamo.

A fenilefrina é uma amina simpatomimética de ação direta, embora atue também de forma indireta mediante a liberação de norepinefrina dos locais de armazenamento. Como vasopressor, atua sobre os receptores alfa-adrenérgicos para produzir vasoconstrição, que aumenta a resistência periférica, ou seja, proporciona uma constrição das arteríolas dilatadas dentro da mucosa e redução do fluxo sanguíneo da área edematosa ingurgitada. Após administração oral, a vasoconstrição na mucosa nasal alivia a congestão nasal pela diminuição do edema e inchaço nasal. Possui baixa afinidade por receptores beta cardiosseletivos e, em doses terapêuticas, esta substância causa pouco ou nenhum estímulo no Sistema Nervoso Central.

O paracetamol administrado por via oral possui rápida absorção no trato gastrointestinal, com pico de concentração plasmática ocorrendo entre 10 e 60 minutos após a ingestão, e biodisponibilidade de 60% a 98%. O volume de distribuição é de 1 a 2L/Kg. Sua metabolização ocorre no fígado, sendo que cerca de 25% da droga sofre o metabolismo de primeira passagem. A excreção é renal e 1% a 4% é excretado inalterado na urina. Os metabólitos majoritários são conjugados glicuronídeos e sulfatos, também excretados na urina. O clearance renal é de 13,5L/h e a meia-vida de eliminação é de 2-4 horas em pacientes saudáveis.

A fenilefrina quando administrada por via oral é absorvida no trato gastrointestinal, mas possui biodisponibilidade reduzida de aproximadamente 38%, devido à absorção irregular e efeitos de primeira passagem pela monoaminoxidase (MAO) no intestino e fígado. Mantém atividade de descongestionante nasal por essa via de administração. O volume de distribuição é superior a 40L. A fenilefrina é extensivamente metabolizada na parede intestinal e moderadamente metabolizada no fígado. A excreção é renal (80% a 86%) e a meia-vida de eliminação é de 2-3 horas.

A carbinoxamina atua por antagonismo competitivo da histamina, através do bloqueio de seus receptores H1, interferindo com a ação da histamina principalmente nos capilares que irrigam mucosas e nervos sensoriais das áreas nasal e adjacentes. A carbinoxamina apresenta efeito antimuscarínico, sendo capaz de interferir com certas ações inibidoras das secreções da acetilcolina do nariz, boca e faringe frequentemente provocando depressão do Sistema Nervoso Central, é significativamente sedativo e apresenta efeito antagonista serotoninérgico.

A carbinoxamina apresenta um pico de concentração plasmática de, aproximadamente, 8ng/mL, de 1,5h a 5h após a administração de uma dose de 4mg, por via oral. A meia-vida sérica da carbinoxamina é estimada em 10 a 20 horas e sua excreção é renal.

Não há dados pré-clínicos de segurança relevantes ao consumidor.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Neolefrin® não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a algum dos componentes da fórmula.

Neolefrin® não pode ser usado em pacientes com ulcera péptica, hipertireoidismo, doença das artérias coronárias grave ou distúrbio cardiovascular, hipertensão grave, insuficiência hepatocelular grave, doença hepática ativa, aumento de próstata e feomocrocitoma.

Neolefrin® não deve ser usado em pacientes em tratamento com inibidores da enzima monoaminoxidase (MAO) ou naqueles que interromperam o uso destes medicamentos há menos de duas semanas.

Neolefrin® não deve ser utilizado concomitantemente a drogas de efeito hipertensor, devido ao risco de aumento da pressão arterial (hipertensão)

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com glaucoma de ângulo estreito.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com problemas cardíacos, pressão alta, asma, diabetes, problemas de tireoide, problemas hepáticos e de hiperplasia prostática benigna deverão estar sob supervisão médica para fazer uso de Neolefrin®.

Neolefrin® deve ser administrado com cautela em pacientes com epilepsia, retenção urinária, obstrução piloroduodenal, glaucoma de ângulo estreito, fenômeno de Raynaud, Síndrome de Gilbert, função renal ou hepática (hepatite, doença hepática alcoólica não cirrótica, insuficiência hepática ou renal) comprometidas. Embora haja poucos relatos de disfunção hepática nas doses habituais de paracetamol, é aconselhável monitorar-se a função hepática nos casos de uso prolongado.

Evidências sugerem que simpatomiméticos, como a fenilefrina, devem ser evitados em pacientes com feocromocitoma. Neolefrin® deve ser utilizado com cautela nestes pacientes.

Reações graves de pele, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica e Pustulose Exantemática Generalizada Aguda, foram muito raramente relatadas em associação ao paracetamol. Essas reações graves de hipersensibilidade são potencialmente fatais. O medicamento deve ser descontinuado ao primeiro sinal de aparição de erupções cutâneas, lesões na mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Não exceder a dose recomendada.

Casos de acidose metabólica com hiato aniônico elevado (HAGMA) devido à acidose piroglutâmica foram relatados em pacientes com doenças graves, como insuficiência renal grave e sepse, ou em pacientes com desnutrição e outras fontes de deficiência de glutatona (por exemplo, alcoolismo crônico) que foram tratados com paracetamol em dose terapêutica por um período prolongado ou uma combinação de paracetamol e flucloxacilina. Se houver suspeita de HAGMA devido à acidose piroglutâmica, recomenda-se a suspensão imediata do paracetamol e monitoramento rigoroso. A medição da 5-oxoprolina urinária pode ser útil para identificar a acidose piroglutâmica como a causa subjacente da HAGMA em pacientes com múltiplos fatores de risco.

Utilize pelo menor tempo possível.

Oriento o seu paciente a não ultrapassar o limite máximo diário de paracetamol, a não consumir outro medicamento contendo paracetamol (devido ao risco de superdosagem) e a não consumir álcool durante o uso deste medicamento, pois essas ações aumentam o risco de dano hepático.

Pacientes idosos: a fenilefrina pode causar aumento pronunciado da pressão arterial em pacientes idosos. Deve-se ter cuidado quando da administração de Neolefrin® em pacientes idosos.

O paracetamol é indicado na mesma dosagem de adultos, entretanto, em casos de fragilidade, imobilidade, pacientes idosos com disfunções renais ou hepáticas, a redução da quantidade ou frequência é recomendada.

Gravidez – Categoria C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Neolefrin® não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica, pois não foram realizados estudos clínicos bem controlados em mulheres durante a gestação ou lactação.

Neolefrin® é contraindicado nos 3 primeiros meses de gravidez e após este período deverá ser administrado apenas em caso de necessidade, sob controle médico.

Não há informações sobre os efeitos do paracetamol, fenilefrina e maleato de carbinoxamina sobre a fertilidade.

Em caso de superdose de paracetamol, mesmo sentindo-se bem, o paciente deve procurar ajuda médica imediatamente.

Neolefrin® não deve ser usado juntamente com outros medicamentos que contenham paracetamol em sua formulação devido ao risco de toxicidade hepática.

Atenção: Este medicamento não deve ser utilizado com outros produtos contendo paracetamol. Não consumir bebidas alcoólicas.

Atenção: Contém os corantes amarelo de quinolina laca de alumínio e amarelo crepúsculo laca de alumínio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido à ação de potencialização de anticoagulantes cumarínicos (ex.: varfarina e acenocumarol), Neolefrin® não deve ser usado de forma prolongada e regular, concomitantemente a esses medicamentos, por conta do aumento do risco de sangramento. Doses ocasionais não detêm efeito significativo. Deve ser usado com cautela em pacientes que fazem uso regular de álcool, medicamentos que induzem ou regulam as enzimas microsomais hepáticas (citocromo p-450 isoenzima 2E1), como anticonvulsivantes (incluindo fenitoína, barbitúricos, carbamazepina) antidepressivos tricíclicos (ex.: amitriptilina e nortriptilina) e devido ao risco de sobrecarga metabólica ou possível agravamento de comprometimento hepático já existente.

Devido ao risco de crise hipertensiva, Neolefrin® não deve ser usado concomitantemente a medicamentos que elevem a pressão arterial, ou com os medicamentos da classe dos inibidores da enzima monoaminoxidase (MAO) (ex.: fenelzina e iproniazida).

O uso concomitante de cloridrato de fenilefrina com outras aminas simpatomiméticas pode aumentar o risco de hipertensão e outros efeitos adversos cardiovasculares. A fenilefrina pode reduzir a eficácia de betabloqueadores e outros anti-hipertensivos.

O uso concomitante de glicosídeos cardiotônicos (ex.: digoxina) com cloridrato de fenilefrina pode aumentar o risco de arritmia cardíaca ou ataque cardíaco (infarto) e acidente vascular cerebral hemorrágico.

O uso concomitante de fenitoína e Neolefrin® resulta em diminuição da eficiência do paracetamol e um aumento no risco de hepatotoxicidade.

A probenecida causa uma redução em cerca de duas vezes do clearance do paracetamol por inibir sua conjugação com o ácido glucurônico.

Drogas anticolinérgicas podem predispor o paciente a uma atividade anticolinérgica excessiva se administrado em conjunto com carbinoxamina.

Associação de anti-histamínicos e procarbazina pode causar depressão do SNC.

O maleato de carbinoxamina pode aumentar os efeitos sedativos de depressores do Sistema Nervoso Central, incluindo álcool, barbitúricos, hipnóticos, analgésicos opioides, sedativos ansiolíticos e antipsicóticos.

O maleato de carbinoxamina pode ter ação antimuscarínica em adição a outros antimuscarínicos, como atropina e outros antidepressivos.

O uso de paracetamol pode gerar um resultado falso-positivo para a quantificação do ácido 5-hidroxiindolacético em exames urinários. Também pode resultar em um falso aumento dos níveis séricos de ácido úrico.

O paracetamol gera falsa elevação nas leituras de Monitoramento Contínuo de Glicose (CGM) no sangue comparado ao teste de glicemia capilar (ponta do dedo). Isso é aplicável para aqueles que utilizam dispositivos CGM com ou sem bomba automatizada injetora de insulina, ex.: em diabetes tipo 1.

A velocidade de absorção do paracetamol pode ser aumentada pela metoclopramida ou domperidona (antieméticos).

A absorção do paracetamol pode ser diminuída pela colestiramina.

A administração concomitante de paracetamol com alimentos diminui o pico de concentração plasmática desta substância. Embora as concentrações máximas sejam atrasadas quando o paracetamol é administrado com alimentos, a extensão da absorção não é afetada.

isoniazida pode aumentar a toxicidade de paracetamol.

Deve ter atenção ao administrar paracetamol e flucloxacilina uma vez que a ingestão concomitante tem sido associada a acidose metabólica com hiato aniônico elevado devido à acidose piroglutâmica, especialmente em pacientes com fatores de risco (deficiência renal, sepse, desnutrição e outras fontes de deficiência de glutatona).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Neolefrin® comprimido amarelo apresenta-se como comprimido circular, semiabaulado, com logomarca e amarelo.

Neolefrin® comprimido alaranjado apresenta-se como comprimido circular, semiabaulado, com logomarca e alaranjado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uma dose é composta de 2 comprimidos (1 amarelo + 1 laranja).

Adultos e crianças acima de 12 anos: tomar 2 comprimidos (1 amarelo + 1 laranja) a cada 8 horas, com um copo de água.

Quando usar Neolefrin® e Neolefrin® Dia, nunca tomar ao mesmo tempo e sempre respeitar o intervalo mínimo de 8 horas entre as doses.

Não exceder 3 doses em 24 horas.

A dose diária máxima recomendada de paracetamol é de 4.000mg, a de fenilefrina é 120mg e a de carbinoxamina é de 32mg.

Neolefrin® não deve ser administrado por mais de 10 dias para dor, e por mais de 3 dias para a febre ou sintomas gripais.

Para segurança e eficácia desta apresentação, Neolefrin® não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

Em caso de piora ou aparecimento de novos sintomas, o médico deverá ser consultado.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Foram relatados outros eventos adversos como náusea, vômito, dor abdominal, hipotermia (diminuição da temperatura), palpitação e palidez. Sob uso prolongado, podem surgir discrasias sanguíneas (alterações nos componentes do sangue). Em estudos de pós-comercialização do paracetamol, os seguintes eventos adversos foram relatados raramente: diminuição no número de plaquetas sanguíneas, diminuição do número de neutrófilos no sangue, diminuição no número de granulócitos (basófilos, eosinófilos e neutrófilos), anemia devido à diminuição do tempo de vida dos eritrócitos e nível aumentado de meta-hemoglobina no sangue; aumento de enzimas hepáticas, já tendo sido relatados casos de destruição da medula óssea. O uso prolongado pode causar necrose das papilas renais.

Dependendo da sensibilidade individual do paciente, leve sonolência poderá ocorrer após a 1ª dose; por este motivo recomenda-se aos pacientes especial cuidado ao executarem trabalhos mecânicos que requeiram atenção até que sua reação seja determinada.

Alergia: o paracetamol pode causar reações cutâneas graves. Os sintomas podem incluir vermelhidão, pequenas bolhas na pele e erupção cutânea. Se ocorrer alguma dessas reações, interrompa o uso e procure ajuda médica imediatamente.

Reações adversas muito raras: distúrbios de pele e tecidos subcutâneos, como urticárias, erupção cutânea pruriginosa, exantema, Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), Pustulose exantemática aguda e eritema multiforme.

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática e hipersensibilidade.

Efeitos nos olhos: os agentes agonistas alfa adrenérgicos (agentes simpaticomiméticos), como a fenilefrina, podem interferir na musculatura ciliar, causando alteração no estado de acomodação de repouso dos olhos.

Efeitos na função mental: nervosismo, tremores, insônia e vertigem podem ocorrer devido ao uso de fenilefrina. O uso de gotas nasais de agentes simpaticomiméticos está relacionado à ocorrência extremamente rara de alucinação. Não se pode descartar definitivamente a relação de altas doses de fenilefrina por via oral com a ocorrência de alucinação.

Alterações no metabolismo: acidose metabólica com hiato aniônico elevado em pacientes com fatores de risco. A acidose piroglutâmica pode ocorrer como consequência dos baixos níveis de glutatona nesses pacientes.

Também pode ocorrer aumento prolongado da pressão arterial e retenção urinária. A fenilefrina pode ainda induzir taquicardia ou reflexo de bradicardia.

Neutropenia, leucopenia, diarreia, constipação, aumento de enzimas hepáticas, dermatite de contato, rash, anorexia, boca seca, azia, tontura, dor de cabeça, nervosismo, fadiga, sedação, diplopia, casos raros de excitabilidade, disúria, poliúria, secura nasal, falta de ar, visão turva, estado de confusão e parestesia foram reportadas do uso de carbinoxamina.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nos casos de ingestão excessiva de paracetamol, como ingestão aguda de 7,5g ou 140mg/kg, o paciente deve ser monitorizado até que o médico esteja certo de não haver hepatotoxicidade.

Os sinais iniciais de superdose nas primeiras 24h incluem: vômitos, náuseas, anorexia, dor no quadrante superior do abdome, palidez cutânea e sintomas simpaticomiméticos, incluindo a estimulação do Sistema Nervoso Central como agitação, convulsão, psicose e bradicardia reflexa.

Anormalidades no metabolismo da glicose e acidose metabólica podem ocorrer. Na intoxicação grave, a insuficiência hepática pode progredir para encefalopatia, hemorragia, hipoglicemia, edema cerebral e morte. Insuficiência renal aguda com necrose tubular aguda, fortemente sugerida por meio de dor lombar, hematúria e proteinúria, pode-se desenvolver mesmo na ausência de dano severo ao fígado. Arritmia cardíaca e pancreatite foram reportados. Há um risco elevado de dano ao fígado para pacientes: em tratamento a longo prazo com fármacos indutores de enzimas (como carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina e Erva de São João); que consumam bebida alcoólica em excesso; pacientes com probabilidade de depleção de glutatona (ex.: aqueles com distúrbios alimentares, fibrose cística, infecção pelo HIV, inanição e caquexia (enfraquecidos)). Pode ocorrer coagulação intravascular disseminada.

As evidências clínicas e laboratoriais da hepatotoxicidade podem não ser aparentes de 12 a 48 horas após a ingestão, portanto recomenda-se que o paciente seja encaminhado ao hospital urgentemente para atendimento médico imediato e fique em observação durante esse período. Os sintomas podem estar limitados a náuseas ou vômitos e podem não refletir a gravidade da superdosagem ou o risco de danos aos órgãos. A conduta deve estar de acordo com as diretrizes de tratamento estabelecidas.

O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível em caso de superdosagem de paracetamol. O estômago deve ser esvaziado até 1 hora após a ingestão através de aspiração gástrica e lavagem. Recomenda-se também a administração de carvão ativado se a superdosagem tiver ocorrido em até 1 hora, pois paracetamol é bem adsorvido.

A estimativa da quantidade ingerida, principalmente se fornecida pelo paciente, não é um dado confiável. Portanto, a determinação da concentração sérica de paracetamol deve ser obtida o mais rápido possível, mas não antes de 4 horas após a ingestão (concentrações determinadas antes desse período são consideradas não confiáveis).

A determinação da função hepática deve ser obtida inicialmente e a seguir a cada 24 horas durante 03 dias. O antídoto, N-acetilcisteína, deve ser administrado com urgência e dentro das 16 primeiras horas após a ingestão para se obter bons resultados, enquanto o efeito protetor máximo será obtido em até 8h após a ingestão. A eficácia do antídoto decai progressivamente após esse período. Se necessário, o seguinte esquema pode ser utilizado, usando N-acetilcisteína injetável: dose inicial de 150mg/kg de peso, intravenosa por 15 minutos, seguida de infusão de 50mg/kg de peso em 500mL de dextrose (a 5%) por 4 horas. Depois, 100mg/kg de peso em 1 litro de dextrose (a 5%) nas próximas 16 horas (total: 300mg/kg

de peso em 20 horas), ou de acordo com um regime de dose estabelecido. Se não houve vômito, metionina via oral pode ser uma alternativa para áreas remotas, fora dos hospitais. O manejo dos pacientes que apresentarem sérias disfunções hepáticas 24h após a ingestão devem procurar auxílio de um toxicologista especialista.

Há risco elevado de dano ao fígado para: pacientes em tratamento a longo prazo com fármacos indutores de enzimas (como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina e Erva de São João); pacientes que consomem bebida alcoólica em excesso; pacientes com possibilidade de apresentar depleção de glutatona (ex.: aqueles com distúrbios alimentares, fibrose cística, infecção por HIV, inanição e caquexia).

Os principais sinais de superdosagem relacionados à fenilefrina são aumento da pressão arterial, taquicardia, tremores, arritmias cardíacas, náusea, vômito. Além disso, outros sintomas incluem, dor de cabeça, tontura, insônia, midríase, glaucoma de ângulo estreito agudo (maior probabilidade de ocorrência naqueles com glaucoma de ângulo estreito), reações alérgicas (ex.: erupção cutânea, urticária, dermatite alérgica), disúria, retenção urinária (maior probabilidade de ocorrência naqueles que apresentem obstrução da bexiga, como hipertrofia prostática), e sintomas simpaticomiméticos incluindo a estimulação do Sistema Nervoso Central como agitação, nervosismo, convulsão, psicose e bradicardia reflexa.

As características da superdosagem grave de cloridrato de fenilefrina incluem mudanças hemodinâmicas e colapso cardiovascular com depressão respiratória, alucinações, convulsões e arritmias. No entanto, menores quantidades do produto de combinação de paracetamol e cloridrato de fenilefrina são necessárias para causar toxicidade no fígado relacionada ao paracetamol, do que para causar toxicidade grave relacionada à fenilefrina.

O paciente deve receber suporte cardiovascular e tratamento sintomático, sendo que os efeitos hipertensivos de superdosagem da fenilefrina podem ser tratados com um agente bloqueador de receptores alfa por via intravenosa, como, por exemplo, fentolamina.

Em relação à superdosagem de anti-histamícos sedativos, como o maleato de carbinoxamina, em crianças e idosos, a estimulação do Sistema Nervoso Central provavelmente acarretará em ataxia, excitação, tremores, alucinações e convulsões. Em adultos, é mais comum que a depressão do Sistema Nervoso Central resulte em sonolência, coma e convulsões. Insuficiência respiratória e colapso cardiovascular podem ocorrer em superdoses muito elevadas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. REFERÊNCIAS

Arroll B Non-antibiotic treatments for upper-respiratory tract infections (common cold). *Respir Med.* 2005 Dec;99(12):1477-84.

Bachert C, Chuchalin AG, Eisebitt R, Netayzhenko VZ, Voelker M. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, hour dosing study. *Clin Ther.* 2005 Jul;27(7):993-1003.

Beale HD, Rawling FFA and Figley KD. Carbinoxamine – A clinical appraisal. *J Allergy* 25(5) :521-524, November, 1954.

Consumer Healthcare Products Association. Statement from CHPA on the voluntary label updates to oral OTC children's cough and cold medicines. 2008 Oct 7.

Eccles R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *J Clin Pharm Ther* 2006 Aug;31(4):309-19.

Empey DW, Medder KT. Nasal decongestants. *Drugs.* 1981 Jun;21(6):438-43.

Food and Drug Administration. Over the counter cough and cold medications. Rockville, MD; October 2008. From FDA website.

Food and Drug Administration. FDA statement: FDA statement following CHPA's announcement on nonprescription over-the-counter cough and cold medicines in children. 2008 Oct 8. From the FDA website.

Ghorayeb N. Avaliação clínica da eficácia e segurança do uso da associação de dipirona sódica, cafeína e maleato de clorfeniramina comparados à associação de paracetamol, cloridrato de fenilefrina e maleato de carbinoxamina no tratamento sintomático de gripe. Rev Bras Med 2006;219-23.

Kollar C, Schneider H, Waksman J, Krusinska E. Meta-analysis of the efficacy of a single dose of phenylephrine 10 mg compared with placebo in adults with acute nasal congestion due to the common cold. Clin Ther 2007 Jun;29(6):1057-70.

Sperber SJ, Turner RB, Sorrentino JV, O'Connor RR, Rogers J, Gwaltney JM Jr.

Effectiveness of pseudoephedrine plus acetaminophen for treatment of symptoms attributed to the paranasal sinuses associated with the common cold. Arch Fam Med. 2000 Nov-Dec;9(10):979-85.

Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H, Mackinnon HF Antihistamines for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD001267.

Taverner D, Latte J, Draper M. Nasal decongestants for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD001953.

III – DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.5584.0214

Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas procure orientação de um profissional de saúde.



neo
química

Registrado e produzido por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/08/2015	0759350/15-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	26/08/2015	0759350/15-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	26/08/2015	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	Comprimido
14/09/2016	2282756/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2016	2282756/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2016	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (Apresentações)	VP/VPS	Comprimido
05/04/2017	05416071/78	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2017	05416071/78	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2017	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido
16/05/2018	0391773/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2018	0391773/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2018	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido
17/05/2018	0394799/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2018	0394799/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2018	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Comprimido

					60/12		8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?		
							4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Comprimido
14/10/2020	2477445/19-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/2020	2477445/19-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/2020	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP	Comprimido
							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPER DOSE	VPS	
05/02/2021	0479643/21-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2021	0479643/21-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2021	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Comprimido
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
01/02/2022	0404689/22-1	10450 – SIMILAR – Notificação de	01/02/2022	0404689/22-1	10450 – SIMILAR – Notificação de	01/02/2022	ALTERAÇÃO DA LOGOMARCA DA EMPRESA	VP/VPS	Comprimido

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		DETENTORA DO REGISTRO III – DIZERES LEGAIS		
13/04/2023	0371702/23-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/04/2023	0371702/23-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/04/2023	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Comprimido
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	
--		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	Atualização do texto de bula em conformidade com o novo marco de rotulagem, incluindo adequações conforme a RDC nº 768/2022 e a inserção de frases de alerta em atendimento à RDC nº 770/2022 e à Instrução Normativa nº 200/2022.	VP/VPS	Comprimido



NEOLEFRIN[®]

**(paracetamol + cloridrato de
fenilefrina + maleato de
carbinoxamina)**

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Xarope

40mg/mL + 1mg/mL + 0,4mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Neolefrin®

paracetamol + cloridrato de fenilefrina + maleato de carbinoxamina

APRESENTAÇÃO

Xarope.

Embalagem contendo 1 frasco de 60mL acompanhado com copo dosador.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada	mL	do	xarope	contém:
paracetamol.....				40mg
cloridrato de fenilefrina.....				1mg
maleato de carbinoxamina.....				0,40mg
veículo q.s.p.....				1mL

(ciclamato de sódio, sacarina sódica, corante vermelho ponceau, essência de cereja, metilparabeno, propilparabeno, propilenoglicol, glicerol, macrogol, povidona, sacarose, ácido cítrico e água).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento dos sintomas das gripes¹ e resfriados². Analgésico e antitérmico. É indicado ainda nos processos que envolvem as vias aéreas superiores, como descongestionante nasal.

- 1 CID: J11 - Influenza (gripe) devido ao vírus não identificado.
- 2 CID: J00 - Nasofaringite aguda (resfriado comum).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo realizado com a combinação de paracetamol, maleato de carbinoxamina e cloridrato de fenilefrina, que comparou a eficácia desta associação de princípios ativos com outras duas formas de associação contendo dipirona sódica, cafeína e maleato de clorfeniramina, avaliou 178 pacientes com idade entre 18 e 65 anos, que apresentavam sinais e sintomas de gripes e resfriados. A avaliação de eficácia foi realizada através de questionário direcionado aos pacientes de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA) e através de avaliação clínica realizada pelo médico. Ficou demonstrado que a combinação dos ativos paracetamol, maleato de carbinoxamina e cloridrato de fenilefrina é eficaz no tratamento sintomático de gripes e resfriados, apresentando equivalência terapêutica e tolerância semelhantes às formas avaliadas.

Referências bibliográficas

1. Arroll B Non-antibiotic treatments for upper-respiratory tract infections (common cold). *Respir Med.* 2005 Dec; 99(12):1477-84.
2. Bachert C, Chuchalin AG, Eisebitt R, Netayzhenko VZ, Voelker M. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, 6-hour dosing study. *Clin Ther.* 2005 Jul;27(7):993-1003.
3. Beale HD, Rawling FFA and Figley KD. Carbinoxamine – A clinical appraisal. *J Allergy* 25(5) :521-524, November, 1954.
4. Consumer Healthcare Products Association. Statement from CHPA on the voluntary label updates to oral OTC children's cough and cold medicines. 2008 Oct 7.
5. Eccles R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *J Clin Pharm Ther* 2006 Aug;31(4):309-19.
6. Empey DW, Medder KT. Nasal decongestants. *Drugs.* 1981 Jun;21(6):438-43. Food and Drug Administration. Over the counter cough and cold medications. Rockville, MD; October 2008. From FDA website.
7. Food and Drug Administration. FDA statement: FDA statement following CHPA's announcement on nonprescription over-the-counter cough and cold medicines in children. 2008 Oct 8. From the FDA website.
8. Ghorayeb N. Avaliação clínica da eficácia e segurança do uso da associação de dipirona sódica, cafeína e maleato de clorfeniramina comparados à associação de paracetamol, cloridrato de fenilefrina e maleato de carbinoxamina no tratamento sintomático de gripe. *Rev Bras Med* 2006:219-23
9. Kollar C, Schneider H, Waksman J, Krusinska E. Meta-analysis of the efficacy of a single dose of phenylephrine 10mg compared with placebo in adults with acute nasal congestion due to the common cold. *Clin Ther* 2007 Jun;29(6):1057-70.
10. Sperber SJ, Turner RB, Sorrentino JV, O'Connor RR, Rogers J, Gwaltney JM Jr. Effectiveness of pseudoephedrine plus acetaminophen for treatment of symptoms attributed to the paranasal sinuses associated with the common cold. *Arch Fam Med.* 2000 Nov-Dec;9(10):979-85.
11. Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H, Mackinnon HF Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD001267.
12. Taverner D, Latte J, Draper M. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD001953.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

As bases farmacológicas do Neolefrin[®] estão apoiadas nos efeitos terapêuticos globais de suas substâncias, cada uma delas destinada ao específico controle dos sintomas observados nos processos congestivos das vias aéreas superiores, resultando em alívio imediato para o paciente. Em sua formulação

encontramos: paracetamol – analgésico e antitérmico, cloridrato de fenilefrina – vasoconstritor, que alivia a congestão nasal e maleito de carbinoxamina – anti-histamínico.

O mecanismo de ação do paracetamol na analgesia não está completamente estabelecido, podendo exercer sua ação inibindo a síntese de prostaglandinas no Sistema Nervoso Central e bloqueando a geração de impulso doloroso a nível periférico. A ação periférica pode também ocorrer devido à inibição da síntese de prostaglandinas ou à inibição da síntese ou da ação de outras substâncias que sensibilizam receptores devido a estímulos mecânicos ou químicos. A ação antipirética do paracetamol está baseada em sua atuação no centro hipotalâmico (centro de regulação da temperatura corporal), produzindo vasodilatação periférica aumentando o fluxo sanguíneo direto na pele, causando transpiração e consequente diminuição da temperatura. Esta ação central provavelmente envolve inibição da síntese da prostaglandina no hipotálamo.

A fenilefrina é uma amina simpatomimética de ação direta, embora atue também de forma indireta mediante a liberação de norepinefrina dos locais de armazenamento. Como vasopressor, atua sobre os receptores alfa-adrenérgicos para produzir vasoconstrição, que aumenta a resistência periférica, ou seja, proporciona uma constrição das arteríolas dilatadas dentro da mucosa e redução do fluxo sanguíneo da área edematosa ingurgitada. Após administração oral, a vasoconstrição na mucosa nasal alivia a congestão nasal. Em doses terapêuticas, esta substância causa pouco ou nenhum estímulo no Sistema Nervoso Central.

O paracetamol administrado por via oral possui rápida absorção, com pico de concentração plasmática ocorrendo entre 10 e 60 minutos após a ingestão e biodisponibilidade de 60% a 98%. O volume de distribuição é de 1 a 2L/kg. Sua metabolização ocorre no fígado, sendo que cerca de 25% da droga sofre o metabolismo de primeira passagem. A excreção é renal e 1% a 4% é excretado inalterado na urina. O clearance renal é de 13,5L/h e a meia vida de eliminação é de 2-4 horas em pacientes saudáveis.

A fenilefrina quando administrada por via oral possui absorção irregular e biodisponibilidade de 38%. O volume de distribuição é superior a 40L. A fenilefrina é extensivamente metabolizada na parede intestinal e moderadamente metabolizada no fígado. A excreção é renal (80% a 86%) e a meia-vida de eliminação é de 2-3 horas.

A carbinoxamina atua por antagonismo competitivo da histamina, através do bloqueio de seus receptores H1, interferindo com a ação da histamina principalmente nos capilares que irrigam mucosas e nervos sensoriais das áreas nasal e adjacentes. A carbinoxamina é capaz de interferir com certas ações inibidoras das secreções da acetilcolina do nariz, boca e faringe, frequentemente provocando depressão do Sistema Nervoso Central.

A meia-vida sérica da carbinoxamina é estimada em 10 a 20 horas e sua excreção é renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Neolefrin® não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a algum dos componentes da fórmula.

Neolefrin® não pode ser usado em pacientes com úlcera péptica, doença das artérias coronárias grave, hipertensão grave, insuficiência hepatocelular grave ou doença hepática ativa ou em tratamento com inibidores da MAO (monoaminoxidase).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com glaucoma de ângulo estreito.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com problemas cardíacos, pressão alta, asma, diabetes, problemas de tireoide, e problemas hepáticos deverão estar sob supervisão médica para fazer uso de Neolefrin®.

Neolefrin® deve ser administrado com cautela em pacientes com função renal ou hepática comprometidas. Embora haja poucos relatos de disfunção hepática nas doses habituais de paracetamol, é aconselhável monitorar-se a função hepática nos casos de uso prolongado.

Pacientes idosos

A fenilefrina pode causar aumento pronunciado da pressão arterial em pacientes idosos.

Deve-se ter cuidado quando da administração de Neolefrin® em pacientes idosos.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

Gravidez

Neolefrin® é contraindicado nos 3 primeiros meses de gravidez e após este período deverá ser administrado apenas em caso de necessidade, sob controle médico.

Neolefrin® - xarope - Bula para o profissional da saúde

Categoria C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Orientar o seu paciente a não ultrapassar o limite máximo diário de paracetamol, a não consumir outro medicamento contendo paracetamol (devido ao risco de superdosagem) e a não consumir álcool durante o uso deste medicamento, pois essas ações aumentam o risco de dano hepático.

Contém ciclamato de sódio e sacarina sódica (edulcorantes).

Atenção: Contém o corante vermelho ponceau.

Atenção: contém 250mg de sacarose (tipo de açúcar)/mL.

Atenção: Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Orientar o seu paciente a não ultrapassar o limite máximo diário de paracetamol, a não consumir outro medicamento contendo paracetamol (devido ao risco de superdosagem) e a não consumir álcool durante o uso deste medicamento, pois essas ações aumentam o risco de dano hepático.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido à ação de potencialização de anticoagulantes cumarínicos (ex.: varfarina e acenocumarol), Neolefrin® não deve ser usado concomitantemente a esses medicamentos. Deve ser usado com cautela em pacientes que fazem uso regular de álcool, barbitúricos (ex.: fenobarbital e tiopental), antidepressivos tricíclicos (ex.: amitriptilina e nortriptilina) e carbamazepina devido ao risco de sobrecarga metabólica ou possível agravamento de comprometimento hepático já existente.

Devido ao risco de crise hipertensiva, Neolefrin® não deve ser usado concomitantemente a medicamentos que elevem a pressão arterial, ou com os medicamentos da classe dos inibidores da enzima monoaminoxidase (MAO) (ex.: fenelzina e iproniazida).

O uso concomitante de fenitoína e Neolefrin® resulta em diminuição da eficiência do paracetamol e um aumento no risco de hepatotoxicidade.

A probenecida causa uma redução em cerca de duas vezes do clearance do paracetamol por inibir sua conjugação com o ácido glicurônico.

Drogas anticolinérgicas podem predispor o paciente a uma atividade anticolinérgica excessiva se administrado em conjunto com carbinoxamina.

Associação de anti-histamínicos e procarbazina pode causar depressão do SNC.

O uso de paracetamol pode gerar um resultado falso-positivo para a quantificação do ácido 5- hidroxindolacético em exames urinários. Também pode resultar em um falso aumento dos níveis séricos de ácido úrico.

A administração concomitante de paracetamol com alimentos diminui o pico de concentração plasmática desta substância.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30° C). Proteger da luz.

Prazo de validade: 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Neolefrin® apresenta-se como solução límpida de cor vermelha e sabor cereja.

Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Neolefrin®- xarope - Bula para o profissional da saúde

Neolefrin® xarope destina-se ao uso em pacientes com idade acima de 2 anos. Utilize a tabela abaixo para determinar a dose correta em pacientes pediátricos. Administrar a dose indicada a cada 6 horas. Não exceder 4 doses em 24 horas.

Não deve ser administrado a crianças menores de 2 anos, mesmo se o peso estiver contemplado na tabela abaixo.

Pessoas com peso corpóreo acima de 30kg: 1 copo dosador (10mL) a cada 6 horas.

Peso	mL/dose
12kg	3mL
14kg	3,5mL
16kg	4mL
18kg	4,5mL
20kg	5mL
22kg	5,5mL
24kg	6mL
26kg	6,5mL
28kg	7mL
30kg	7,5mL

9. REAÇÕES ADVERSAS

Raramente se observam reações de hipersensibilidade, mas se isto ocorrer deve-se interromper a administração da droga. Também foram mencionados outros efeitos adversos como náusea, vômito, dor abdominal, hipotermia, palpitação, palidez. Sob uso prolongado podem surgir discrasias sanguíneas. A literatura a respeito do paracetamol relata casos de trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitose, anemia hemolítica e metahemoglobinemia, aumento de enzimas hepáticas, já tendo sido relatados casos de aplasia medular. O uso prolongado pode causar necrose papilar renal.

Dependendo da sensibilidade individual do paciente, leve sonolência poderá ocorrer após a 1ª dose; por este motivo recomenda-se aos pacientes especial cuidado ao executarem trabalhos mecânicos que requeiram atenção até que sua reação seja determinada. Podem ocorrer também nervosismo e tremores devido à fenilefrina.

Alergia: paracetamol pode causar reações cutâneas graves. Os sintomas podem incluir vermelhidão, pequenas bolhas na pele e erupção cutânea. Se ocorrer alguma dessas reações, interrompa o uso e procure ajuda médica imediatamente.

Efeitos nos olhos: os agentes agonistas alfa adrenérgicos (agentes simpaticomiméticos), como a fenilefrina, podem interferir na musculatura ciliar, causando alteração no estado de acomodação de repouso dos olhos.

Efeitos na função mental: nervosismo e tremores podem ocorrer devido ao uso de fenilefrina. O uso de gotas nasais de agentes simpaticomiméticos está relacionado à ocorrência extremamente rara de alucinação. Não se pode descartar definitivamente a relação de altas doses de fenilefrina por via oral com a ocorrência de alucinação.

Também pode ocorrer aumento prolongado da pressão arterial. A fenilefrina pode ainda induzir taquicardia ou reflexo de bradicardia.

Neutropenia, leucopenia, diarreia, aumento de enzimas hepáticas, dermatite de contato, rash, anorexia, boca seca, azia, tontura, dor de cabeça, nervosismo, fadiga, sedação, diplopia, casos raros de excitabilidade, disúria, poliúria, secura nasal e falta de ar foram reportadas do uso de carbinoxamina.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nos casos de ingestão excessiva de paracetamol, como ingestão aguda de 7,5g ou 140mg/kg, o paciente deve ser monitorizado até que o médico esteja certo de não haver hepatotoxicidade.

Os sinais iniciais de superdose incluem: vômitos, náuseas, dor no quadrante superior do abdome, palidez cutânea. As evidências clínicas e laboratoriais da hepatotoxicidade podem não ser aparentes até 24 a 48 horas após a ingestão, portanto recomenda-se que o paciente fique em observação durante esse período.

O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível: o estômago deve ser esvaziado até 1 hora após a ingestão através de aspiração gástrica e lavagem. Recomenda-se também a administração de carvão ativado, pois o paracetamol é bem adsorvido.

A estimativa da quantidade ingerida, principalmente se fornecida pelo paciente, não é um dado confiável. Portanto, a determinação da concentração sérica de paracetamol deve ser obtida o mais rápido possível,

mas não antes de 4 horas após a ingestão.

A determinação da função hepática deve ser obtida inicialmente e a seguir a cada 24 horas durante 03 dias. O antídoto, N-acetilcisteína, deve ser administrado com urgência e dentro das 16 primeiras horas após a ingestão para se obter bons resultados. O seguinte esquema pode ser utilizado, usando N-acetilcisteína injetável: dose inicial de 150mg/kg de peso, endovenosa por 15 minutos, seguida de infusão de 50mg/kg de peso em 500mL de dextrose (a 5%) por 4 horas. Depois, 100mg/kg de peso em 1 litro de dextrose (a 5%) nas próximas 16 horas (total: 300mg/kg de peso em 20 horas). Os principais sinais de superdose relacionados à fenilefrina são aumento da pressão arterial, taquicardia, tremores e arritmias cardíacas. O paciente deve receber suporte cardiovascular e tratamento sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.5584.0214

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação de um profissional de saúde.



Registrado e produzido por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015
C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/08/2015	0759350/15-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	26/08/2015	0759350/15-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	26/08/2015	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	Xarope
05/04/2017	05416071/78	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2017	05416071/78	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2017	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Xarope
16/05/2018	0391773/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2018	0391773/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2018	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Xarope
01/02/2022	0404689/22-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/02/2022	0404689/22-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/02/2022	ALTERAÇÃO DA LOGOMARCA DA EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO III – DIZERES LEGAIS	VP	Xarope
							ALTERAÇÃO DA LOGOMARCA DA EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VPS	
--		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	Atualização do texto de bula em conformidade com o novo marco de rotulagem, incluindo adequações conforme a RDC nº 768/2022 e a inserção de frases de alerta em atendimento à RDC nº 770/2022 e à Instrução Normativa nº 200/2022.	VP/VPS	Xarope